



TITLE:

Heart Rate, Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin, and Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Miyakoshi, Chisato

CITATION:

Miyakoshi, Chisato. Heart Rate, Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin, and Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. 京都大学, 2019, 博士(社会健康医学)

ISSUE DATE:

2019-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21456>

RIGHT:

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.036>

京都大学	博士（社会健康医学）	氏 名	宮 越 千 智
論文題目	Heart Rate, Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin, and Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease (川崎病患者における心拍数と免疫グロブリン療法反応性および冠動脈病変発生との関連)		
(論文内容の要旨)			
<p>川崎病は眼球結膜充血、口唇・口腔粘膜の発赤、頸部リンパ節腫大、皮疹、四肢末端の変化を特徴とする小児有熱性疾患である。川崎病の本態は全身に及ぶ血管炎であり、冠動脈が最も高頻度に障害され、瘤・狭窄などの後遺症をきたしうる。免疫グロブリン大量療法（IVIG）の確立により冠動脈後遺症の発生頻度は大幅に減少したが、初回 IVIG 治療に対して不応例が 10-20%認められており、不応予測スコアによる治療層別化が試みられている。既存の不応予測スコアは主に年齢、臨床病日、血液検査値から構成されているが、小児科診療において重要な情報源である心拍数と IVIG 不応性の関連を検討した報告はない。本研究の目的は、川崎病患者において初回 IVIG 治療開始直前の心拍数と初回 IVIG に対する治療反応性および冠動脈病変発生との関連を明らかにすることである。</p> <p>本研究は 2006 年 4 月から 2016 年 3 月に神戸市立医療センター中央市民病院に入院し IVIG 治療を受けた急性期川崎病患者を対象とした後方視的コホート研究である。川崎病の診断は川崎病診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版）に基づいて行われ、定型例・不定型例に加えて不全型も対象とした。他施設から搬送症例、初回 IVIG 治療に抗血小板薬以外の薬剤が併用された症例、初回 IVIG 治療直前のバイタルサイン欠測症例は除外した。初回 IVIG 治療直前の心拍数は、Daymont らによる研究報告にもとづいて年齢および体温を補正した Z スコア（HRZage/temp）に変換し、対象者は HRZage/temp の 5 分位点により 5 群に分けられた。初回 IVIG 治療終了後 24 時間時点での体温が 38℃未満であった場合、「治療反応性あり」と判断した。</p> <p>解析対象 322 例中、98 例が初回 IVIG 治療に対して不応例であった。HRZage/temp が最も低い群において IVIG 不応割合が最も高く、中央群に対するオッズ比は 2.10 [95%信頼区間 1.01-4.37]であった。これに対して冠動脈病変発生割合は HRZage/temp が最も高い群において高く、中央群に対するオッズ比は 2.61 [95%信頼区間 0.86-7.92]であった。初回 IVIG 治療病日、好中球割合、血小板数、血清ナトリウム、AST、総ビリルビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、白血球数、性別を共変量として加えたモデルを用いた場合でも、この結果の傾向は変わらなかった。</p> <p>低心拍数と IVIG 治療への反応性の関連について明確な機序は不明であるが、迷走神経活動が全身性炎症反応を制御することを示唆する報告があり、自律神経による抗炎症反応により低心拍数を呈している可能性が考えられた。</p> <p>初回 IVIG 治療不応例は冠動脈病変発生リスクが高いとされている。しかし本研究では、心拍数が低い群で初回 IVIG 治療不応リスクが高かった一方で、冠動脈病変発生に関しては心拍数が高い群においてリスクが高かった。この乖離の理由として、(1) 同じように IVIG 治療不応例と判定された場合でも、追加</p>			

治療の必要性などの経過が均一ではないこと、(2) 治療前に予測された不応リスクにもとづいて決定された治療が異なっていること、(3) IVIG 治療不応性と冠動脈病変発生に寄与する炎症プロファイルが異なっていることなどが考えられた。本研究の限界としては、体温測定の方法が統一されていないこと、未測定 of 交絡因子が存在しうることが挙げられた。IVIG 治療後の経過と心拍数が関連する機序について解明するためにさらなる研究が必要である。
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究では、川崎病における重要なアウトカムである免疫グロブリン大量療法（intravenous immunoglobulin, IVIG）不応性および冠動脈病変（coronary artery lesions, CAL）発生と、心拍数の関連性についての検討を、単一施設に入院した川崎病患者を対象として行った。初回 IVIG 治療直前の心拍数は、既存研究をもとに年齢・体温を補正した z スコアに変換され、その五分位点により対象者を 5 群に分けた。</p> <p>低心拍数群（第 1 五分位群）において IVIG 不応割合が最も高く、対照群（第 3 五分位群）に対するオッズ比は 2.10 [95%信頼区間(CI)1.01-4.37]であった。これに対して CAL 発生割合は高心拍数群（第 5 五分位群）において高く、オッズ比は 2.61 [95%CI 0.86-7.92]であった。想定される交絡因子を調整した後も、この傾向は変わらなかった。</p> <p>IVIG 不応性は CAL 発生の高リスク集団であるとされてきたが、IVIG 不応症例内においても CAL 発生リスクの多様性が存在する可能性がある。背景にある機序が解明されていない点に限界ではあるが、本研究の結果、川崎病患者の心拍数が IVIG 不応性や CAL 発生と関連し、その関連性に違いが見られる可能性が示唆された。</p>
<p>以上の研究は川崎病における心拍数情報の有用性の解明に貢献し、川崎病診療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 1 2 月 2 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 平成 年 月 日 以降